

ABSTRACT

Vlastní disertační práce je výsledkem doktorandského studia Oleny Koshyk na Univerzitě Karlově v Praze, Lékařské fakultě v Plzni, v letech 2019 až 2023. Autorka zaměřila hlavní část svého výzkumu na vzácné nádory slinných žláz, ale podílela se i na studiích souvisejících se sinonazálními nádory měkkých tkání. Práce využívaly širokou škálu vyšetřovacích metod včetně morfologie, imunohistochemie a molekulárně genetických metod za účelem získání nových poznatků pro přesnou diagnostiku nádorů a navrhly nové přístupy a vylepšení v klasifikaci specifických nádorů.

Dizertační práce je rozdělena do dvou částí. První část představuje čtyři články, které prezentují nejnovější údaje o vzácných nádorech slinných žláz.

První práce se soustředila na novou vzácnou onkocytární variantu mukoepidermoidního karcinomu s komplexním morfologickým a imunohistochemickým popisem a molekulárními změnami. Zvláštní pozornost byla věnována diferenciální diagnostice s onkocytárními nádory.

Druhá studie se věnovala světlobuněčnému myoepiteliálnímu karcinomu, který vykazoval rearanži genu *EWSR*. V takových nádorech byly nalezeny různé fúze v genu *PLAG1*, ale fúzní transkripty pro gen *EWSR* nebyly nalezeny. Studie také pojednává o srovnání biologie myoepiteliálních nádorů slinné žlázy s myoepiteliálními nádory měkkých tkání a kůže.

Ve třetím článku jsou diskutovány vzácné přestavby genu *NR4A2* u karcinomu z acinických buněk. Zkoumali jsme také imunohistochemické barvení NR4A3 a NR4A2 jakožto ekonomicky dostupné a diagnosticky užitečné alternativy k molekulárně genetickému testování.

Další studie je věnována nově reklasifikovanému novotvaru nazývajícimu se sklerotizující polycystický adenom slinné žlázy. Byla navržena diagnostická kritéria pro rozlišení dysplazie nízkého a vysokého stupně v solidních a kribriformních epiteliálních proliferacích u sklerotizujícího polycystického adenomu. Uvedli jsme molekulární profil těchto benigních nádorů s mutacemi *PIK3CA*, *HRAS* a *AKT1*. V naší práci jsme prezentovali unikátní případ apokrinního intraduktálního karcinomu slinných žláz s transformací v salivární duktální karcinom. Tato léze vznikla v terénusklerotizujícího polycystického adenomu s mutací v signální dráze PI3K/Akt ve všech složkách nádoru.

Druhá část představuje dvě vzácné mezenchymální sinonazální maligní entity. Prvním je vzácný fenomén bifenotypického sinonazálního sarkomu s fúzí genů *PAX3::MAML3* s transformací na rhabdomyosarkom vysokého stupně malignity. Diskutována byla diferenciální diagnostika a povinné použití molekulárního testování.

Poslední studie se týkala zcela nového agresivního polyfenotypického sarkomu s fúzí genů *EWSR1::POU2AF3* a s predilekcí pro sinonazální lokalizaci. Tento typ sarkomu byl popsán pouze ve dvou studiích, kde bylo prezentováno celkem 11 případů malobuněčného/vřetenobuněčného sarkomu s nově popsanou rearanží genu *POU2AF3*. Analyzovali jsme 8 našich vlastních případů a 11 případů z obou předchozích studií. Poprvé byly popsány podskupiny s „low-grade“ a „high-grade“ morfologií s komplexními imunohistochemickými charakteristikami a fúzemi genů *EWSR1::POU2AF3* a *FUS::POU2AF3*. Morfologické znaky a výsledky molekulárně genetického testování poskytly důkaz o tom, že prezentované tumory představují morfologické spektrum jedné nádorové jednotky.